UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 96

Contribution à l'Etude des Shocks Graves au cours de la Sulfamidothérapie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1951

PAR

Françoise de FERRÉ-POUGET

MEMBRES DU JURY	MM. SOREL	*Président*
	DARNAUD, GADRAT, LAPORTE	*Assesseurs.*
	BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1951

FERRÉ-POUGET (Françoise de). —

Contribution à l'étude des Shocks graves au cours de la Sulfamidothérapie. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (32 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 96).

FERRÉ-POUGET (Françoise de). —

Contribution à l'étude des Shocks graves au cours de la Sulfamidothérapie. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (32 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 96).

FERRÉ-POUGET (Françoise de). —

Contribution à l'étude des Shocks graves au cours de la Sulfamidothérapie. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (32 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 96).

FERRÉ-POUGET (Françoise de). —

Contribution à l'étude des Shocks graves au cours de la Sulfamidothérapie. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1951, in-8°, (32 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1951, n° 96).

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SHOCKS GRAVES AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 96

Contribution à l'Etude des Shocks Graves au cours de la Sulfamidothérapie

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1951

PAR

Françoise de FERRÉ-POUGET

MEMBRES DU JURY

MM. SOREL	*Président*
DARNAUD, GADRAT, LAPORTE	*Assesseurs.*
BAZEX	*Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE CLEDER

28, rue de la Pomme

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR ..... BRUSTIER.
Doyens honoraires ..... GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM.	RISER.
Clinique médicale		TAPIE, (N.).
Clinique obstétricale		GUILHEM.
Physiologie		SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer		DUCUING
Physique biologie et médicale		BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		NANTA.
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie		LEFEBVRE.
Anatomie		LAZORTHES.
Histoire naturelle		DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL (R.).
Pharmacie		CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale		ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires		FABRE (P.).
Matière médicale		VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MÉRIEL (P.).
Anatomie pathologique		FABRE (J.).
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale		CALVET.
Clinique ophtalmologique		CALMETTES.
Chimie biologique		VALDIGUIÉ (P.).
Médecine légale et du Travail		PLANQUES.
Histologie et Embryologie		BROUSSY.
Médecine Sociale		BOUNHOURE.
Thérapeutique		GADRAT.
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD.
Stomatologie		CADENAT.
Professeur à titre personnel		BAISSET.
Chimie pharmaceutique		BLANC, *ch. de f.*

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie		COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM.	POULHÈS.
Histologie		BIMES.
Sciences naturelles		BOUISSET.
Pharmacie		COUTURIER
Botanique	Mme	DULUCQ-MATHOU
Bactériologie	Mme	ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM.	POLONOVSKI.
Physique médicale		AUVERGNAT.

AGRÉGÉS

Médecine	MM.	DARNAUD.
		GÉRAUD.
		DARDENNE.
		LAPORTE (J.).
Ophtalmologie		DÉODATI.
Physique médicale		MARQUÈS.
Obstétrique		PONTONNIER.
Chirurgie		RIEUNAU.
		DIEULAFÉ.
		DAMBRIN (P.).
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Urologie		LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM
Chimie biologique		DOUSTE-BLAZY
Chimie pathologique		VALDIGUIÉ (P.)
Chimie minérale		BLANC.
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX.
Législation pharmaceutique		BOUISSET.
Tuberculose		MOREL.
Chirurgie pulmonaire		DAMBRIN (P.).
Parasitologie		BAUDET
Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC.
Hydrologie et géologie		ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)		BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)		CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE.
Ophtalmologie		DEODATI.
Neuro-chirurgie		LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX.
Mycologie		MORQUER.
Physiologie		LAPORTE (J.).
Psychiatrie		GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON MARI ET A MES ENFANTS

A MON PERE, LE DOCTEUR POUGET

ET A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

ET A MA BELLE-FAMILLE

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur SOREL

Professeur de clinique médicale infantile et puériculture

Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu m'inspirer ce travail et m'aider de ses précieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DARNAUD

Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Professeur GADRAT

Professeur de thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. LAPORTE

Professeur agrégé à la Faculté

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Qui m'ont si souvent fait bénéficier de leurs enseignements et de leur extrême bienveillance.

En témoignage de ma profonde et respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES

A MES AMIS

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SHOCKS GRAVES AU COURS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

I. — Introduction.

II. — Les accidents de la sulfamidothérapie.

III. — Les shocks graves.

IV. — Observation de M. le Professeur SOREL et commentaires.

V. — Moyens de prévention des accidents de la sulfamidothérapie et des shocks graves en particulier.

VI. — Enoncé des conclusions.

I. — INTRODUCTION

La sulfamidothérapie, qui a commencé à se répandre durant les dernières années qui ont précédé la dernière guerre mondiale, a bientôt connu une ère de succès prodigieux.

Le gonocoque, le méningocoque, le pneumocoque, le streptocoque, le staphylocoque reculaient devant l'arme nouvelle. L'enthousiasme était à son comble et la tentation devenait grande pour le médecin d'administrer les sulfamides non seulement dans les affections dont l'un des micro-organismes précités était manifestement l'agent responsable, mais aussi et souvent de parti-pris, dans tout état infectieux, de nature microbienne indéterminée. Pour certains même, toute élévation thermique semblait justifier la médication nouvelle: l'engouement aveugle engendrait l'abus. Dans le public extra-médical, la nouvelle panacée était souvent appliquée sans contrôle et avec autant d'insouciance qu'un quelconque antithermique.

Peu à peu cependant, se révélèrent des cas de plus en plus fréquents de sulfamido-résistance, en particulier après l'usage prolongé ou abusivement répété de petites doses.

Parallèlement, les inconvénients, voire les dangers de cette thérapeutique apparaissaient et la

publication d'accidents plus ou moins graves immédiats, rapides ou tardifs, venait tempérer l'enthousiasme des débuts.

Il est enfin indiscutable que l'apparition des antibiotiques d'origine fongique vint porter un coup sérieux à la sulfamidothérapie.

Celle-ci a donc vu son domaine se limiter. Ses indications sont devenues plus précises et les précautions essentielles qu'exige sa mise en œuvre sont mieux connues et plus généralement observées.

En définitive, la sulfamidothérapie conserve une place de premier plan dans notre arsenal thérapeutique moderne. Cependant, un chapitre essentiel est à réserver dans l'histoire de cette nouvelle thérapeutique à l'étude des accidents légers, sérieux ou graves, exceptionnellement mortels, qui doivent lui être imputés.

C'est sur le conseil et avec l'appui de M. le Professeur Raymond SOREL, *que nous essayons de porter une modeste contribution à cette étude.*

II. — LES ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Passons rapidement en revue ces accidents très divers, tant par leur mécanisme pathogénique que par leurs modalités cliniques, leurs dates d'apparition et leurs degrés de gravité.

Expérimentalement, les sulfamides paraissent peu toxiques. Pour le chien, par exemple, il faut administrer 1,50 g à 2 g par kg de 1162 F pour provoquer la mort. Il convient toutefois de signaler la sensibilité accrue de l'animal malade.

Chez l'homme, on a observé des accidents avec tous les sulfamidés, chacun d'eux ayant d'ailleurs sa toxicité propre, comme aussi son action élective sur les divers organes.

Or, il s'agit le plus souvent moins d'intoxication véritable que de réactions anormales de l'organisme. Le facteur individuel a donc une importance considérable mais souvent imprévisible. Dans ce domaine, les idiosyncrasies sont telles que les doses bien tolérées pour un sulfamidé donné sont extrêmement variables d'un sujet à l'autre.

Enfin, comme pour beaucoup d'autres substances étrangères, leur usage développe souvent une sensibilisation, soit au même sulfamidé, soit

vis-à-vis d'un autre, soit même eu égard à d'autres substances. Et il est de fait que beaucoup parmi les accidents observés entrent manifestement dans le domaine de l'anaphylaxie et surviennent à la suite de cures prolongées ou itératives. Le mécanisme anaphylactique des accidents se vérifie avec une telle fréquence qu'un bon nombre de ceux attribués à une idiosyncrasie doivent sans doute être imputés à des sensibilisations antérieures ignorées.

En effet, bien des sujets ont pu dans un passé plus ou moins lointain subir une sensibilisation demeurée occulte. Telles sont les sensibilisations par administrations antérieures de sulfamides, ignorées du médecin, voire du malade lui-même; usage antérieur de topiques à base de sulfamides en application au niveau des muqueuses (oto-rhino-laryngologie, gynécologie) ou de la surface tégumentaire (excoriations, plaies, ulcères, pyodermites, eczémas, brûlures, etc...). Chez l'enfant une sensibilisation a pu être déclenchée avant la naissance sous l'effet d'un traitement de la mère au cours de sa gestation, ou dès la naissance, par applications prolongées de poudre de sulfamides sur la plaie ombilicale.

Il ne faut enfin par négliger les « sensibilisations de groupe » dont peut être tenu pour responsable l'usage de substances ayant en commun un même élément chimique sensibilisant: dans l'espèce, il s'agit du groupement NH^2 fixé en position para, sur le noyau benzénique. Dans cet ordre de faits, citons la novocaïne et certaines teintures capillaires à base de paraphényline-diamine.

A la lumière de ces acquisitions récentes, la notion d'idiosyncrasie, sensibilité innée, perd de plus en plus de son autonomie et tend à se fondre dans celle de sensibilité allergique acquise.

Parmi les accidents légers de la sulfamidothérapie, rappelons les troubles généraux digestifs, psychiques, neuro-végétatifs.

L'asthénie, la céphalée sont fréquentes. Peuvent s'observer aussi la somnolence, un état vertigineux, des étourdissements.

Les troubles digestifs sont d'observation courante: anorexie, nausées, pyrosis, parfois vomissements et diarrhée.

Les facultés psychiques peuvent être altérées: diminution de l'attention, maladresse dans l'exécution d'actes complexes.

Dans le domaine neuro-végétatif, les réactions ont nettement l'allure anaphylactique: prurit, urticaire, œdèmes de Quincke, crises nitritoïdes.

Parmi les accidents plus graves, il y a lieu de rappeler en premier lieu les troubles sanguins.

La cyanose est provoquée surtout par le 1162 F: cyanose des ongles, des paupières, des pommettes, du gland. La pathogénie en est discutée, vraisemblablement diverse et complexe.

L'acidose, habituellement modérée, a pu exceptionnellement déterminer de la dyspnée ou le coma.

L'anémie simple est fréquente. L'anémie hémolytique est plus rare.

Des syndromes hémorragiques peuvent être observés avec purpura, hémorragie en foyer.

L'agranulocytose constitue un accident majeur, le plus fréquemment mortel. Il est heureusement

exceptionnel, mais peut être imputé à tous les sulfamidés, surtout après leur usage prolongé. L'apparition des accidents tombe le plus souvent entre le dixième et le quinzième jour du traitement. L'agranulocytose peut dériver de l'absorbtion d'autres substances, telles que le benzol et les arsénobenzènes. Ces substances, comme les sulfamidés, ont toutes un noyau benzénique, facteur vraisemblablement essentiel du déclenchement des accidents.

Les troubles rénaux sont fréquents: la diminution des urines peut être plus ou moins marquée et l'anurie est loin d'être exceptionnelle surtout au cours d'un traitement intensif. Elle peut s'accompagner d'hématurie. Elle disparaît souvent spontanément.

On attribue cet accident, moins à une action toxique vraie qu'à une oblitération mécanique des tubuli du rein par précipitation de cristaux de sulfamides.

Les troubles hépatiques consistent en ictères, le plus souvent bénins.

Sur le système nerveux, les manifestations sont multiples: polynévrites, paraplégies (après Soludagénan intrarachidien), sciatiques (consécutives aux injections intra-fessières), quelques rares encéphalopathies.

Des troubles oculaires peuvent provenir d'une altération de l'accomodation. Un cas de névrite optique a été signalé.

Les troubles cutanés sont particulièrement fréquents, et s'observent surtout avec le sulfathiazol. Ils sont le plus souvent attribuables à l'intolérance, à une sensibilisation, à un biotropisme. Bénins, ils sont morbilliformes, scarlatiniformes, urticariens. Ils apparaissent parfois d'emblée, plus souvent du huitième au dixième jour. Plus tardifs, plus graves, plus durables, ils revêtent la forme purpurique ou eczémateuse. On a vu des érythèmes très précoces évoluer comme un classique érythème noueux chez des sujets hyperergiques.

La fièvre enfin survient assez fréquemment au cours du traitement. Elle est généralement à ranger dans les manifestations anaphylactiques, s'accompagne souvent de manifestations cutanées et doit être sérieusement prises en considération, car ses poussées en clocher peuvent être le prélude d'accidents plus importants atteignant parfois une haute gravité.

Et nous signalerons pour finir la complication spectaculaire et d'extrême gravité que constituent les grands shocks au cours des traitements par les sulfamidés.

III. — LES SHOCKS GRAVES

Ici, une distinction essentielle est à faire entre deux ordres de faits:

1) Un shock violent, immédiat, peut survenir au décours d'une injection intraveineuse massive d'une solution sulfamidée: pâleur extrême du visage, brusque hypotension, angoisse. Il s'agit là d'un accident réactionnel, immédiat, parfois très violent, le plus souvent fugace et sans suites.

2) Mais à côté de ce shock réactionnel, il faut signaler le grand shock, accident de sensibilisation. Ce shock anaphylactique est parfaitement comparable à celui qui peut se produire dans la sérothérapie. Les manifestations sont les mêmes:

Pâleur extrême, angoisse atroce, striction thoracique. Frisson violent, annonçant ou accompagnant une vive élévation thermique. Le pouls s'accélère et se déprime, devient incomptable, misérable, filant. La syncope est fréquente. La respiration est courte et superficielle. Des sueurs froides se produisent, les extrémités sont glacées. Les vomissements, les selles diarrhéïques et involontaires ne sont pas rares. La teinte livide des téguments jointe au tableau qu'offre le malade, donne l'impression d'une mort imminente et celle-ci peut effectivement survenir rapidement.

Au cours du shock anaphylactique on a pu observer tous les signes de la crise hémoclasique décrite par WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD: hypotension

artérielle, leucopénie, inversion de la formule leucocytaire, troubles de la coagulation sanguine, abaissement de l'indice réfractométrique du sérum.

Ce grand shock anaphylactique peut survenir au cours d'un traitement sulfamidé. Et si les cas de ce genre demeurent exceptionnels, leur extrême gravité leur confère une importance et un intérêt clinique qu'il ne faut pas méconnaître.

M. le Professeur Raymond SOREL a bien voulu attirer notre attention sur un cas personnel de sa pratique et nous a engagée à en illustrer ce modeste travail, en contribution à l'étude des accidents de la sulfamidothérapie.

IV. — OBSERVATION DE M. LE PROFESSEUR SOREL ET COMMENTAIRES

(Cas de M. le Professeur Raymond Sorel, de Toulouse, et du docteur Pierre Burgan, de Léziguan).

Il s'agit de l'enfant Alain M..., 8 ans. Dans les antécédents, tant héréditaires que personnels du jeune malade, rien d'intéressant n'a été relevé.

Le 14 juin 1949, en excellente santé apparente jusque là, l'enfant est pris de vomissements, de frissons, de courbatures. On le couche aussitôt. La température rectale atteint 40° 1.

Le lendemain, 15 juin, le docteur Pierre Burgan est appelé. La fièvre reste élevée, à 39° 8, le petit malade est abattu, se plaint de céphalée et de douleur à la déglutition. L'examen du pharynx permet de constater l'existence d'une angine rouge.

Le médecin traitant prescrit la thiazomide, à raison d'un demi-comprimé toutes les heures, avec chaque fois un demi-verre d'eau de Vals.

Le 16 juin, l'état de l'enfant n'a guère changé et la température dépasse 39° le soir.

Le 17 juin, le praticien constate un léger *érythème ponctué* sur les membres.

Redoutant une intolérance aux sulfamides, il prescrit d'en suspendre l'emploi et institue un

traitement à la pénicilline par piqûres toutes les trois heures, avec un total de 600.000 unités par jour.

Du 18 au 25 juin se développe un érythème généralisé sur toute la surface des téguments, d'aspect *scarlatiniforme*.

Le 25 au soir, la mère du petit malade propose elle-même au médecin de revenir au traitement par la thiazomide. Celui-ci acquiesce et trois demi-comprimés sont absorbés dans la nuit.

Et dès le 26 au matin, c'est le grand drame. Nous sommes au dixième jour, la thiazomide a été administrée pour la première fois dans la soirée du 15. La situation paraît désespérée et motive l'appel adressé à M. le Professeur SOREL. Celui-ci se rend aussitôt à Lézignan.

L'enfant offre un aspect cadavérique. Il est d'une pâleur livide, la respiration superficielle et courte, est à peine perceptible.

Le pouls est filiforme, misérable, littéralement incomptable. Les urines sont supprimées et le resteront pendant 24 heures.

L'examen du sang révèle une leucopénie marquée et une inversion de la formule leucocytaire.

Une médication anti-anaphylactisante est instituée (antistine). Le collapsus est activement combattu par des injections de sérum glucosé, des piqûres de Pressyl et de Coramine, par l'Adrénaline.

L'amélioration se dessine assez rapidement, mais les suites seront singulièrement tenaces. Les téguments conserveront pendant encore un mois une érythrodermie vésiculo-œdémateuse qui aboutit à une desquamation prolongée, à gros lambeaux.

L'enfant ne se lève que fin juillet. Il est alors en proie à une streptococcie cutanée persistante qui ne guérira que lentement.

L'état de convalescence se prolonge et on ne pourra parler de guérison véritable que plus de six mois après le drame.

L'action désastreuse de la thiazomide s'est exprimée dans le cas présent en trois étapes, successives, et sous trois formes différentes:

1°) Le 17 juin se manifestait un léger erythème des membres, moins de 48 heures après l'institution du traitement sulfamidé.

Cette manifestation d'intolérance précoce, presque immédiate, révélait l'état d'idiosyncrasie du petit malade. Idiosyncrasie vraie ? ou sensibilité allergique déjà préalablement acquise et méconnue ? Or, malgré un interrogatoire insistant, aucun facteur de sensibilisation antérieure n'a pu être incriminé dans le cas qui nous occupe.

2°) Dès le 25 juin au soir, la médication par la thiazomide est reprise après une interruption de huit jours. Les doses absorbées dans la nuit sont faibles: trois demi-comprimés. Dès le 26 au matin, le drame éclate, c'est le grand shock.

Les accidents surviennent sensiblement au neuvième jour après le début de la thérapeutique sulfamidée, mais aussi dès la reprise de la thiazomide. Faut-il donc voir dans ce shock une des manifestations dites du neuvième jour ou bien plutôt une conséquence de la reprise du même agent thérapeutique sur un organisme récemment sur-sensibilisé ?

Nous opinons pour cette dernière interprétation, qui est celle de M. le Professeur SOREL.

3°) Dans les semaines qui suivent on assiste enfin à l'évolution d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse, avec large desquamation consécutive, puis d'une streptococcie cutanée tenace.

Nous rangerons, avec M. le Professeur SOREL, ces accidents parmi ceux décrits sous l'appellation d'accidents secondaires tardifs.

V. — MOYENS DE PREVENTION DES ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE ET DES SHOCKS GRAVES EN PARTICULIER

La médication sulfamidée mérite de demeurer une des armes les plus précieuses de notre arsenal thérapeutique. Les inconvénients sérieux ou graves pouvant en résulter doivent être en grande partie évités sous certaines conditions désormais mieux définies et mieux connues.

Les accidents de sursaturation d'un émonctoire, comme le blocage du rein avec anurie consécutive, seront le plus souvent évités par la polychimiothérapie: celle-ci consiste en l'administration simultanée de 2, 3 ou même 4 préparations sulfamidées différentes.

Les shocks réactionnels immédiats observés après l'injection intraveineuse surtout d'une dose massive de médicament seront rendus exceptionnels ou supprimés par un fractionnement des injections et une modération de leur dosage.

Par voie buccale, un traitement même intensif, mais de courte durée, n'offre pratiquement pas de danger.

Quant aux accidents si nombreux dérivant de la sensibilisation, ils seraient plus rares si la sulfamidothérapie était moins « galvaudée » qu'elle ne l'a été et qu'elle l'est malheureusement encore trop souvent. Il ne faut pas perdre de vue qu'une bonne tolérance aux sulfamides peut devenir un jour d'importance vitale pour bien des sujets. Or, chaque usage inconsidéré du médicament peut contribuer à une sensibilisation dont les conséquences éloignées ne se peuvent mesurer.

Certaines applications thérapeutiques des sulfamides, en raison même de leur extrême innocuité apparente, peuvent, par leur banalité et leur fréquence même, préparer à distance les réactions anaphylactiques les plus sévères, comme le grand shock allergique lui-même. C'est en particulier par l'usage externe, par les poudrages quotidiens d'une plaie cutanée, d'un ulcère, par l'usage longtemps répété de pommades sulfamidées, qu'en toute sérénité on sensibilise plus ou moins gravement de trop nombreux sujets.

Il ne faut enfin pas perdre de vue les « sensibilisations de groupe » sur lesquelles ont insisté MM. Tzanck, Sidi et M^lle^ Dobkévitch : injections antérieures de novocaïne, usage de certaines teintures à la paraphénylène diamine.

Dans la pratique quotidienne la plus grande circonspection s'imposera lorsqu'au cours d'un traitement par les sulfamidés surviendront des accidents, même d'apparence bénigne, sous la forme d'éruptions cutanées et de clochers thermiques.

H. Lyons et Harry Balberor se sont livrés à des expérimentations sur les réactions fébriles, avec

ou sans érythèmes, survenant au cours des traitements par la thiazomide. Ils constatent que la réaction allergique est rare au cours d'un traitement ne dépassant pas sept jours. Elle survient avec une fréquence accrue si le traitement se prolonge et, dans la plupart des cas, entre le septième et et le dixième jour.

Les élévations de température atteignent en fréquence la proportion de 36 % des cas au cours des reprises de la même médication, surtout après une interruption de plusieurs jours ou de plusieurs semaines. Elles surviennent alors vers le neuvième jour de la reprise du traitement.

Lyons et Balberor prétendent que si le deuxième traitement est institué avec un sulfamide différent de celui administré en premier lieu, les réactions allergiques ne sont pas plus fréquentes ni plus intenses que s'il s'agissait d'un premier traitement.

Dowling, Hirsch et Lepper, de Washington, ont, eux aussi, expérimenté sur un important lot de malades ayant manifesté une réaction allergique (fièvre et éruptions cutanées, conjonctivite) au cours d'un premier traitement sulfamidé.

Pour une partie de ce lot, un deuxième traitement est institué avec le même sulfamide: 69 % de ces malades reproduisent les mêmes réactions allergiques qu'au cours de la première cure.

La deuxième partie du lot est également soumise à un deuxième traitement, mais avec un sulfamide différent: 17 % seulement présentent une réaction allergique nouvelle.

A ce sujet, nous croyons devoir rappeler le désastre survenu, malgré le changement d'agent sulfamidé, à une malade du docteur Paul PHILIP, de Montauban, qui nous en a obligeamment fait part.

En mai 1944, une jeune fille atteinte de dermite infectieuse rebelle de la jambe gauche, sans manifestations fébriles et avec un excellent état général, est soumise à un traitement par quatre comprimés de Dagénan par jour.

Au quatrième jour: élévation thermique et éruption morbilliforme. Le cinquième jour l'éruption se modifie et prend un aspect scarlatiniforme. L'hyperthermie s'accuse.

Le Dagénan est alors supprimé et remplacé par une dose très modérée de Rubiazol (4 comprimés par jour).

Dès le sixième jour éclate brutalement un syndrome d'agranulocytose, avec ataxoadynamie, hyperthermie encore accrue, délire, embryocardie, pouls filant, ulcérations nécrotiques de la muqueuse buccale et anurie.

La mort survient le dixième jour.

Déduisons de ce qui précède que, si après un premier traitement sulfamidé ayant provoqué une réaction allergique, un deuxième traitement ne peut être évité, soit rapproché, soit éloigné du premier, le changement de produit sulfamidé donne moins de risques de réaction allergique nouvelle, mais ne supprime pas ce risque.

Et comme conclusion pratique, en présence de manifestations allergiques, élévations thermiques

ou exanthème, la plus grande circonspection sera de mise pour la continuation ou pour la reprise de la médication sulfamidée.

Si une deuxième cure paraît s'imposer, tout en s'adressant alors avec un peu plus de sécurité à un sulfamide de formule différente du premier, on doit savoir qu'un risque d'accidents graves subsiste.

VI. — CONCLUSIONS

Dans ce travail, notre but a été:

1°) De rappeler les accidents classiques de la sulfamidothérapie qui sont bien connus et qui, le plus souvent, relèvent de doses massives ou trop longtemps poursuivies.

2°) D'attirer l'attention sur la possibilité d'un shock rappelant par son allure dramatique le phénomène d'ARTHUS, qui se produit lors de la reprise de la médication sulfamidée après sept à dix jours d'interruption, tout comme les chocs sériques, protéiques ou anaphylactiques que nous considérions naguère spécifiques d'une albumine étrangère. Les dérivés sulfamidés au même titre qu'une protéine hétérogène sont susceptibles de sensibiliser l'organisme puis de déclencher les réactions locales ou générales.

Le Président de Thèse : SOREL

Vu : *Le Doyen :* LEFEBVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 12 octobre 1951

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

BIBLIOGRAPHIE

S. Lewi. — Le syndrome secondaire de la chimiothérapie et ses rapports avec le phenomène de Sanarelli-Schwartzmann. (*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 20-27 juillet 1948).

S. Lewi. — Etude analytique des accidents de la chimiothérapie. (*Presse Médicale*, 9 juillet 1949).

S. Lewi. — Etudes des moyens de prévention des accidents de la chimiothérapie. (*Presse Médicale*, 16 juillet 1949).

V. Sidi et S. Dobkevitch. — Sulfamidothérapie locale à distance et photosensibilisation. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juillet 1948).

V. Sidi et S. Dobkevitch. — Les sensibilisations croisées au groupe « para ». Du danger de l'anesthesie locale chez les sujets sensibilisés au « groupe para ». (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, 22 mai 1950).

Peyer-Kolen. — Über allergene Wirkung von Sulfonamiden. (*Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 7 juin 1948).

H.F. Dowling, H.L. Hirsh, W.H. Lepper. — Toxic reactions accompanying second courses of sulfonamides in patients developing toxic réactions during a previous course. (*Am. Jr. Med. Sci.*, 1944).

J.K. Ormond and R.B. Rorh. — Recent cases illustrating dangers of the sulfa drugs. (*The Journal of Urology*, janvier 1944).

R.H. Lyons, H. Balberor. — Febrile reactions accompanying the readministration of sulfathiazole. (*Am. Jr. Med. Assoc.*, 1942).

Henri Desoille et Victor Raymond. — Intoxications par les sulfamides. (Traité de medecine publié sous la direction de Lemiérre, Lenormant, Pagniez, Savy, Piessinger, de Gennes, Ravina, tome IV, page 528).

Table des Matières

Introduction 11

Les accidents de la sulfamidothérapie 13

Les shocks graves 18

Observation de M. le Professeur SOREL et commentaires 20

Moyens de prévention des accidents de la sulfamidothérapie et des shocks graves en particulier.... 24

Conclusions 29